

氏 名	久保 勇記
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 6174 号
授 与 報 告 番 号	乙第 2779 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 名	<b>Neopterin Expression in Lesions with Aortic Valve Stenosis (大動脈弁狭窄病変におけるネオプテリンの発現)</b>
論文審査委員	主 査 上田 真喜子 教授                      副 査 大澤 政彦 教授 副 査 葭山 稔 教授

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】人口の高齢化の到来により，わが国における大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis ; AS) の有病率は急速に増加している．近年の研究では動脈硬化症と同様に，AS の進展には炎症が関連していることが報告されている．これまでネオプテリンは，単球／マクロファージ系の活性化に関与するマーカーであることが示されている．本研究の目的は，AS 患者の大動脈弁にネオプテリンが集積し，AS の進展にネオプテリン増大が関与しているという仮説を検証するため，AS 患者から外科的に採取された大動脈弁標本を用いてネオプテリンの発現を免疫組織化学的に検討することである．

【対象と方法】本研究は，変性性 AS に対する大動脈弁置換術例から外科的に採取された 21 大動脈弁の凍結材料を用いて行われた．コントロールとしては，非心血管疾患の剖検例のうち大動脈弁の凍結材料が得られた 11 例を用いた．これらの凍結組織を平滑筋細胞，マクロファージ，T リンパ球，およびネオプテリンに対する各抗体を用いて免疫組織化学的に検索した．またモルフォメトリー解析も実施した．

【結果】すべての AS 病変において，線維化，石灰沈着，ならびにマクロファージや T リンパ球の集積を伴う弁膜の肥厚が認められた．また，これらの AS 病変には多数のネオプテリン陽性マクロファージも見出された．定量的解析では，マクロファージ陽性面積のパーセンテージおよび T リンパ球の計測数は，AS 群がコントロール群に比べ，有意に高値であった (マクロファージ， $p<0.01$  ; T リンパ球， $p<0.0001$ ) ．さらに，ネオプテリン陽性面積のパーセンテージも，AS 群がコントロール群に比べ，有意に高値であった ( $p<0.05$ ) ．

【結論】AS 患者の大動脈弁内のマクロファージには，ネオプテリンの高度な発現が認められた．ネオプテリンは変性性 AS の進展における重要な因子の 1 つと考えられる．

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

人口の高齢化の到来により，わが国における大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis ; AS) の有病率は急速に増加している．近年の研究では動脈硬化症と同様に，AS の進展には炎症が関連していることが報告されている．これまでネオプテリンは，単球／マクロファージ系の活性化に関与するマーカーであることが示されている．そこで本研究では，AS の進展におけるネオプテリンの関与を明らかにする目的で，AS 患者から外科的に採取された大動脈弁標本を用いて，ネオプテリンの発現について免疫組織化学的に解析した．

高度な変性性 AS のために大動脈弁置換術が施行され，大動脈弁の凍結材料が外科的に採取された 21 例を対象とした．コントロールとしては，非心血管疾患の剖検例のうち大動脈弁の凍結材料が得られた 11 例を用いた．これらの凍結組織を平滑筋細胞，マクロファージ，T リンパ球，およびネオプテリンに対する各抗体を用いて免疫組織化学的に検索し，単染色の他，免疫二重染色も施行した．またモルフォメトリー解析も実施した．

すべての **AS** 病変において、線維化、石灰沈着、ならびにマクロファージや **T** リンパ球の集積を伴う弁膜の肥厚が認められた。また、これらの **AS** 病変には多数のネオプテリン陽性マクロファージが見出された。定量的解析では、マクロファージ陽性面積のパーセンテージおよび **T** リンパ球の計測数は、**AS** 群がコントロール群に比べ、有意に高値であった（マクロファージ、 $p < 0.01$  ; **T** リンパ球、 $p < 0.0001$ ）。さらに、ネオプテリン陽性面積のパーセンテージも、**AS** 群がコントロール群に比べ、有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。

以上の結果により、**AS** 患者の大動脈弁内のマクロファージには、ネオプテリンの高度な発現が認められることが明らかとなり、ネオプテリンは変性性 **AS** の進展における重要な因子の 1 つであることが示唆された。

本論文は、変性性大動脈弁狭窄組織では、ネオプテリンの高度な発現が認められることを、凍結組織材料を用いて初めて明らかにしたものであり、変性性大動脈弁狭窄症の進展機序の解明に寄与するものであると考えられる。よって本研究者は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。